

**Arkadiusz Chil, Józef Starzewski,
Agnieszka Radowicz-Chil, Renata Dembowska**

Zakład Onkologii, Terapii i Opieki Paliatywnej
Instytutu Kształcenia Medycznego Akademii Świętokrzyskiej w Kielcach
Kierownik: prof. dr hab. n. med. S. Bień
Dyrektor: prof. dr hab. W. Dutkiewicz
Dział Ginekologii Onkologicznej
Świętokrzyskiego Centrum Onkologii w Kielcach
Kierownik: dr hab. n. med. J. Starzewski
Dyrektor: dr n. med. S. Gózdź

**ROLA BADANIA HISTOPATOLOGICZNEGO W OKREŚLENIU
CZASU TRWANIA ZAMARTWICY WEWNĄTRZMACICZNEJ**

STRESZCZENIE

Omówiono znaczenie badania histopatologicznego łożyska oraz wycinków z narządów płodu, ze szczególnym zwróceniem uwagi na zmiany morfologiczne, będące wynikiem długotrwałego niedotlenienia płodu, które mogą pomóc w określeniu czasu trwania zamartwicy wewnątrzmacicznej. W połączeniu z obrazem klinicznym wyniki tych badań mogą stanowić ważny element pozwalający lekarzowi na wykazanie udziału czynników od niego niezależnych, będących przyczyną zgonu płodu lub noworodka.

Słowa kluczowe: łożysko, płód, badanie histopatologiczne, przewlekłe niedotlenienie.

SUMMARY

The significance of histopathological examination of placenta and section from fetus organs in determining the duration of hypoxia is discussed with a particular emphasis on morphological changes, which are the result of long-term intrauterine fetal anoxia. Pathological and clinical findings may help the doctor to determine the duration of intrauterine fetal apoxia and presence of factors which are the cause of perinatal death.

Key words: placenta, fetus, pathological examination chronic hypoxia.

Ograniczona wartość predykcyjna metod biofizycznych oceny stopnia niedotlenienia płodu, a szczególnie jego przewlekłej postaci, powoduje, że proces ten może pozostać niewykryty w czasie rutynowo przeprowadzanej biofizycznej oceny stanu płodu. Szczególnie niekorzystna jest sytuacja, kiedy ciężarna w zaawansowanym okresie porodu zgłasza się na salę porodową z objawami zagrożenia płodu, które są efektem nałożenia się stresu porodowego na proces przewlekłego niedotlenienia. Brak wyraźnych objawów biofizycznych zagrożenia płodu przy szybko postępującym drugim okresie porodu, nie uzasadnia decyzji o zabiegowym zakończeniu porodu.

Zgon śródporodowy płodu może w takim przypadku być skutkiem długotrwałej wewnątrzmacicznej zamartwicy. Osobą za niego odpowiedzialną jest jednak w powszechnym mniemaniu lekarz położnik. Do niego kierowane będą zrozumiałe pretensje niedoszłej matki, której okres macierzyństwa został w tak nagły sposób przerwany. Przedporodowe niedotlenienie płodu może także pozostać nie wykryte do momentu zakończenia ciąży, nawet przy obecnych standardach opieki nad ciężarną i dostępnej aparaturze diagnostycznej. Jego skutkiem może być zgon płodu lub noworodka. Epilogiem takich wydarzeń coraz częściej jest rozprawa sądowa, gdzie położnik jest oceniany pod kątem poprawności działania lekarskiego. Tym cenniejsze stają się więc dowody wskazujące na udział czynników niezależnych od lekarza, przy istnieniu których wcześniejsze rozwiązanie nie mogło wpłynąć na losy płodu lub noworodka.

Takim dowodem mogą być obrazy histopatologiczne pobranych w trakcie sekcji wycinków z łożyska i narządów płodu. O ile obrazy histopatologiczne łożyska mogą świadczyć np. o przewlekłym procesie chorobowym, który stopniowo ograniczał powierzchnię perfuzji, to wycinki z narządów mogą ujawniać zmiany, które ograniczały zdolność płodu lub noworodka do życia i powstały w czasie długotrwałego procesu *in utero*.

Celem pracy jest omówienie, w oparciu o piśmiennictwo, zmian morfologicznych w łożysku i narządach wewnętrznych płodu powstałych w wyniku przewlekłego niedotlenienia i tym samym zwrócenie uwagi na rolę badania histopatologicznego w ocenie czasu trwania zamartwicy wewnątrzmacicznej.

Dla przykładu prezentujemy zgon okołoporodowy, w przypadku którego ocena histopatologiczna narządów płodu wykazała zmiany, mogące mieć związek z przewlekłym procesem niedotlenienia.

Pacjentka S. B. lat 25, historia choroby nr 19331/97. C.IV.P.IV 41 tyg. Płód 1 żywy w położeniu główkowym. Przyjęta do oddziału w trakcie pierwszego okresu porodu 50 min przed rozwiązaniem. Na 40 min przed odpepnięciem odpłynęły zielone wody płodowe. W zapisie KTG przejściowe zaburzenia czynności serca płodu pod postacią krótkotrwałej deceleracji do 80 uderzeń na min. Oscylacja falująca, podstawowa czynność serca o częstotliwości 120/min. Do momentu rozwiązania, które nastąpiło po 35 min, częstość uderzeń serca płodu 110–160/min bez wcześniejszych cech zapisu sinusoidalnego. Dziecko wagi 3800 g, urodzone z oceną Apgar 0, nie podjęło samoistnie akcji oddechowej.

W badaniu histopatologicznym narządów płodu (nr 7641–47/97) stwierdzono:

1. Śledziona: Przekrwienie bierne.
- 2–3. Płuca: Stan ostrego rozdęcia płuc przez zaaspirowany płyn owodniowy z domieszką smółki. Ogniska wylewów krwotocznych i rozszerzenie naczyń włosowatych wskazują na anoksemię. Stan ten ma cechy pewnej przewlekłości procesu – w granicach co najmniej kilkunastu godzin.
4. Mózg: Uszkodzenie, niedokrwienie strefowe kory mózgowej, co wskazuje na długotrwałość procesu chorobowego.
5. Nerka: Przekrwienie bierne.
6. Wątroba: Przekrwienie centralnych części zrazików.

Badanie histopatologiczne łożyska, po zaznajomieniu patologa z sytuacją kliniczną, wykazało: przekrwienie kosmków, wylewy krwawe w kosmkach, poszerzenie naczyń kosmków. Stwierdzono także szkliwienie, zwapnienia oraz cechy obrzęku kosmków. W błonie owodni wykazano obecność barwnika. W tkankach pępowiny stwierdzono obecność granulocytów.

Niektóre cechy badania histopatologicznego, zgodnie z piśmiennictwem (poszerzenie naczyń kosmków, obrzęk kosmków, poszerzenie naczyń włosowatych płuc, uszkodzenie strefy korowej, obecność barwnika w owodni, obecność granulocytów w pępowinie), wskazują na długotrwały proces, który toczył się *in utero* przy bardzo skąpych objawach klinicznych [1-5]. W tym przypadku proces toczący się *in utero* był przyczyną rozwoju patologicznych zmian w mózgu i płucach – organach niezbędnych do życia. Ponieważ nie zawsze obrazy histopatologiczne wycinków z narządów płodu świadczą w jednoznaczny sposób o przyczynie zgonu i przewlekłości procesu patologicznego, konieczne jest zapoznanie patologa z całokształtem obrazu klinicznego i powiadomienie go o podejrzeniu przewlekłości procesu. W takim bowiem przypadku niezbędne jest pobranie do oceny licznych wycinków, a także ocena zmian na tle obrazu klinicznego [2, 6]. Podobne obrazy dotyczące niektórych narządów mogą być rezultatem przewlekłego niedotlenienia, urazowego porodu, czy niektórych chorób matki lub płodu. Dopiero dokładne dane kliniczne pozwalają patologowi postawić ostateczne rozpoznanie [7].

Obecność smółki w wodach płodowych jest ważnym wskaźnikiem procesu niedotlenienia płodu. Niektóre składniki smółki (m.in. barwniki) mają zdolność przenikania do głębszych warstw błon płodowych i pępowiny. Na podstawie ich obecności w poszczególnych elementach popłodu, patolog może wnioskować o przewlekłości niedotlenienia wewnątrzmacicznego [2]. I tak, kiedy zabarwiona jest tylko owodnia, do wydalenia smółki doszło niedawno (przed około jedną godziną). Gdy obecność smółki stwierdza się w makrofagach płyty kosmkowej, od wydalenia smółki musiało upłynąć ponad trzy godziny. Kiedy zabarwione są komórki doczesnej podstawnej oznacza to, że musiało upłynąć dużo więcej niż trzy godziny. Zabarwienie na zielono galarety Whartona wynika z długotrwałej obecności smółki w wodach płodowych i zapewne powtarzającego się jej wydalania.

Bardziej subtelną zmianą, świadczącą o przedporodowym wydalaniu smółki, jest powiększenie makrofagów, wyraźne zaznaczenie granic ich cytoplazmy, oraz obecność żółtawozielonkawych wodniczek. Zabarwione smółką łożyska stwierdzono u 61% przenoszonych noworodków. Gęste, zielone wody płodowe miało 5–40% noworodków z zespołem aspiracji smółki [8]. Składniki smółki mogą powodować skurcz naczyń, który może być przyczyną niedokrwiennego porażenia mózgowego. Skutkiem aspiracji smółki może być zablokowanie dróg oddechowych, rozedma płuc wskutek mechanizmu zastawkowego, podrażnienie chemiczne dróg oddechowych, zespół przecieku płucnego oraz rozwój nadciśnienia płucnego. Obecność zmian świadczących o obecności nadciśnienia płucnego, stwierdzonych podczas badania histopatologicznego tkanki płucnej płodu lub noworod-

ka zmarłego śmiercią okołoporodową, wskazuje na przedporodową aspirację smółki, która miała miejsce na co najmniej kilka dni przed rozwiązaniem. Na nadciśnienie płucne wskazują takie obrazy patologiczne, jak: rozrost mięśniówki tętnic płucnych i tętniczek międzyzrądkowych, zgrubienie ścian tętnic, poszerzenie światła małych tętnic, włóknienie błony wewnętrznej i środkowej tętniczek. Rozwój najwcześniejszych zmian wynikających z nadciśnienia płucnego (rozrostu mięśniówki) wymaga co najmniej 3 do 7 dni [5].

Zmianą łożyskową o dużym znaczeniu kliniczno-patologicznym, często spotykaną w przypadku niewyjaśnionych zgonów przedporodowych oraz przewlekłych zaburzeń pępowinowego przepływu krwi, jest rozrost naczyń kosmków końcowych. Rozrost polega na poszerzeniu światła włóściczek i wyraźnym wzroście ich liczby. Może dotyczyć tylko niektórych kosmków lub przeważającej ich liczby. Dojrzałe kosmki pośrednie w warunkach prawidłowych nie mają na przekroju więcej niż 5 pni naczyniowych. Rozrost rozpoznaje się, gdy na przekroju w dziesięciokrotnym powiększeniu widocznych jest 10 kosmków, w każdym ponad 10 pni naczyniowych [1]. Ponieważ rozrost sieci naczyniowej kosmków wymaga długiego czasu (tygodni), jest on wyraźną oznaką przewlekłego niedotlenienia. Podobne obrazy histopatologiczne występują w łożyskach kobiet żyjących na dużych wysokościach [3]. Można je postrzegać jako odpowiedź na chroniczne niedotlenienie i próbę powiększenia przez łożysko powierzchni perfuzji.

Zakrzepy i złogi fibryny w kosmkach spotykane są w łożyskach pochodzących z ciąży wysokiego ryzyka. Rozsiane zmiany tego typu świadczą, że płód mógł doświadczać hypoksji, kwasicy, wewnątrznaczyniowego wykrzepiania i zamartwicy wewnątrzmacicznej [9].

Obrzęk kosmków koreluje z występowaniem wewnątrzmacicznego zagrożenia płodu (*fetal distress*), niską punktacją w skali Apgar, częstszą potrzebą resuscytacji noworodka, zespołem zaburzeń oddechowych i wyższą umieralnością noworodków [9]. Znaczny obrzęk kosmków powoduje uciśnięcie naczyń wewnątrzkosmkowych, co jest przyczyną zmniejszenia wymiany gazowej między krążeniem maczynym a płodowym. Przyczyną obrzęku może być wiele zaburzeń prenatalnych. Występowaniem obrzęku kosmków próbuje się tłumaczyć różnice w umieralności noworodków, u których występuje taka sama patologia wewnątrzmaciczna. Płód przechodzący zamartwicę uwalnia do krążenia duże ilości katecholamin. Katecholaminy mogą powodować obrzęk płuc, działając bezpośrednio na przepuszczalność naczyń pęcherzykowych i zwiększając ciśnienie w tych naczyniach poprzez zwiększenie ciśnienia w lewej komorze serca. Płodowe krążenie płucne i systemowe są ze sobą połączone poprzez otwór międzyprzedsionkowy i przewód tętniczy, więc wzrost ciśnienia w lewej komorze może powodować zwiększenie ciśnienia hydrostatycznego w naczyniach kosmków. Zainicjowanie takiego mechanizmu powodować będzie błędne koło, w którym obrzęk kosmków będzie powodował niedotlenienie, które z kolei będzie przyczyną uwalniania zwiększonych ilości katecholamin.

Istnieją również inne oznaki niedotlenienia przedporodowego, których wykrycie w badaniu histopatologicznym świadczyć może o długotrwałej zamartwicy wewnątrzmacicznej. Do nich należą: obecność jądrzastych krwinek płodowych w krążeniu płodowym, stwardnienie i szkliwienie kosmków, krwotoki wewnątrzkosmkowe.

Ważną oznaką niedotlenienia przedporodowego jest obecność jądrzastych krwinek czerwonych (*nucleated red blood cells-NRBC*) w krążeniu płodowym. Istnieją kontrowersje [2], co do liczby *NRBC* we krwi noworodków rozwijających się w warunkach prawidłowych (od 0 do 4–5% w próbkach krwi pępowinowej). Przyczyną uwalniania do krążenia krwinek czerwonych posiadających jądra jest wydzielanie w wątrobie i nerkach płodu erytropoetyny, spowodowane długotrwałym jego niedotlenieniem [10]. Podniesione wartości *NRBC* stwierdza się u noworodków matek z cukrzycą, noworodków z hypoksją oraz u noworodków z opóźnionym wewnątrzmacicznym wzrostem. Uważa się, że musi upłynąć wiele godzin od momentu rozwoju hypoksemii i podniesienia poziomu erytropoetyny do pojawienia się jądrzastych krwinek czerwonych we krwi płodu.

Za ponad 95% zgonów przedporodowych odpowiedzialne są zakażenia wewnątrzmaciczne i ograniczenie przepływu maciczno-łożyskowego krwi [9]. W jednym z badań tylko u jednej z 11 matek z pozytywnym posiewem z wód płodowych stwierdzono kliniczne objawy zapalenia wód błon płodowych [4]. Z tego powodu niejednoznaczne mogą być wyniki badań epidemiologicznych, oceniających częstość występowania zapalenia błon płodowych bez wykonywania badań histopatologicznych. Cechami histopatologicznymi zapalenia błon płodowych są: zapalenie śródkosmkowe, zastój leukocytów w naczyniach płodowych, podniesiona liczba płodowych bejądrzastych krwinek czerwonych oraz nacieki z granulocytów w płycie kosmkowej, błonach pozałożyskowych i pępowinie. Na podstawie obecności oznak zapalenia w płycie łożyska, błonach pozałożyskowych, czy pępowinie możliwe jest przybliżone określenie czasu trwania zapalenia. Według niektórych doniesień, ponad 50% niewytłumaczonych zgonów przedporodowych można wyjaśnić dzięki czterem badaniom: kariotypu, posiewu z łożyska w kierunku zakażenia *Listeria monocytogenes*, obecności antykoagulantu toczniowego lub krwotoków płodowo-matczynych [6]. Większość stanów patologicznych będących przyczyną zgonu może być wyjaśniona dzięki dokładnemu zebraniu wywiadu położniczego i badaniu łożyska. Według jednego z doniesień przyczynę zgonów okołoporodowych udało się stwierdzić w 47,6% na podstawie badania sekcyjnego płodu, a w 34% dzięki badaniu łożyska [11].

Badania pośmiertne płodów i noworodków oraz badania histopatologiczne łożysk przeprowadzane są zbyt rzadko. Przynajmniej 75% wszystkich zgonów perinatalnych powinno podlegać procedurze badania sekcyjnego. W jednym z badań, określających częstość wykonywania badań sekcyjnych i ich znaczenie dla wyjaśnienia przyczyny zgonu, ważne diagnostycznie informacje uzyskano w 28% przypadków, a informacje dodatkowe w 13% przypadków wykonanych badań [12].

W wielu przypadkach lekarze niechętnie proszą rodziców o wyrażenie zgody na autopsję, jeżeli uznają, że badanie to nie przyniesie użytecznych informacji. Tymczasem badanie takie pomaga nie tylko wyjaśnić przyczynę zgonu, lecz służy także jako podstawa poradnictwa genetycznego w następnej ciąży oraz pozwala na ocenę stosowanych metod diagnostycznych i terapeutycznych. Ważne jest, aby badanie sekcyjne oraz badanie histopatologiczne wycinków z narządów i z łożyska, w przypadku zgonu perinatalnego, było przeprowadzone przez patomorfologa specjalizującego się w zagadnieniach pediatrycznych [13]. Nieznajomość tych zagadnień często bowiem nie wnosi nowych informacji, a obrazy histologiczne narządów określane są jako prawidłowe. Wyniki badań histopatologicznych powinny być skonsultowane z pediatrami oraz genetykami, co często pozwala uniknąć ogólnych rozpoznań typu „niedotlenienie” lub „wczesniactwo”.

WNIOSKI

1. Do zmian histopatologicznych wykrywanych w narządach wewnętrznych płodu i łożysku, mogących być wynikiem długotrwałego niedotlenienia, należą: zabarwienie smółką doczesnej podstawnej i galarety Whartona, obecność zmian świadczących o nadciśnieniu płucnym, takich jak: rozrost mięśniówki tętnic płucnych i tętniczek międzyzrazikowych, zgrubienie ścian tętnic, poszerzenie światła małych tętnic, włóknienie błony wewnętrznej i środkowej tętniczek, rozrost i wzrost liczby naczyń kosmków końcowych łożyska, obrzęk kosmków, obecność jądrzastych krwinek płodowych w krążeniu płodowym, stwardnienie i szkliwienie kosmków, krwotoki wewnątrzkosmkowe, obecność zmian świadczących o długotrwałym zakażeniu – zapalenie śródkosmkowe, zastój leukocytów w naczyniach płodowych, podniesiona liczba płodowych bejądrzastych krwinek czerwonych oraz nacieki z granulocytów w płycie kosmkowej, błonach pozałożyskowych i pępowinie.
2. Badanie histopatologiczne łożyska i narządów wewnętrznych płodu powinno być wykonane w każdym przypadku zgonu okołoporodowego.
3. Obrazy histopatologiczne łożyska oraz narządów płodu w wielu przypadkach pomagają w wyjaśnieniu przyczyny zgonu oraz wykryciu procesu przewlekłego niedotlenienia.
4. W celu właściwej interpretacji obrazów histopatologicznych konieczna jest bliska współpraca klinicysty z patologiem.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Altshuler G.: Chorangiomas. An important placental sign of neonatal morbidity and mortality. *Arch Pathol Lab Med* 1984; 108: 71–74.
- [2] Benirschke K.: Placenta pathology questions to the perinatologist. *J Perinatol* 1994; 14: 371–375.
- [3] Reshetnikova O. S., Burton G. J., Milovanov A.P.: Effects of hypobaric hypoxia on the fetoplacental unit: the morphometric diffusing capacity of the villous membrane at high altitude. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1560–1565.
- [4] Romero R., Mazar M., Morrotti R., Avila C., Oyarzun E., Insunza A., Parra M., Behnke E., Montiel F., Cassell G. H.: Infection and labor. VII. Microbial invasion of the amniotic cavity in spontaneous rupture of membranes at term. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 129–133.
- [5] Thureen P. J., Hall D. M., Hoffenberg A., Tyson R. W.: Fatal meconium aspiration in spite of appropriate perinatal airway management: pulmonary and placental evidence of prenatal disease. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 967–975.
- [6] Pitkin R. M.: Fetal death: diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 583–589.
- [7] Driscoll S. G., Langston C.: College of American Pathologists Conference XIX on the Examination of the Placenta: report of the Working Group on Methods for Placental Examination. *Arch Pathol Lab Med* 1991; 115: 704–708.
- [8] Wiswell T. E.: Meconium aspiration syndrome made murkier. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1914–1916.
- [9] Potter's Pathology of the Fetus and Infant. Pathology of the Placenta. Mosby Year Book Inc, 1997: Chapter 8.
- [10] Maier R. F., Bohme K., Dudenhausen J. W., Obladen M.: Cord blood erythropoietin in relation to different markers of fetal hypoxia. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 575–580.
- [11] Davies B. R., Arroyo P.: The importance of primary diagnosis in perinatal death. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 17–23.
- [12] Thornton C. M., O'Hara M. D.: A regional audit of perinatal and infant autopsies in Northern Ireland. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 18–23.
- [13] Vujanic G.M., Cartlidge P. H., Stewart J. H., Dawson A. J.: Perinatal and infant postmortem examinations: how well are we doing? *J Clin Pathol* 1995; 48: 998–1001.